

Parkinsonova bolest – nove spoznaje

Parkinson's Disease – New Insights

VLADIMIRA VULETIĆ

Klinika za neurologiju, KBC Rijeka

SAŽETAK _____ Parkinsonova je bolest iza Alzheimerove bolesti druga najčešća kronična neurodegenerativna bolest. Nakon prvog opisa bolesti dr. Jamesa Parkinsona 1817. godine u eseju o „drhtavoj paralizi“ naše znanje i razumijevanje te bolesti povećali su se na svim poljima – od genetike, patologije, patofiziologije, dijagnostike i liječenja. To je heterogena i vrlo kompleksna bolest. U ovom ćemo članku ukratko opisati nove spoznaje u svim segmentima Parkinsonove bolesti.

KLJUČNE RIJEČI: Parkinsonova bolest, istraživanje, nove spoznaje

SUMMARY _____ Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease. Since the disorder was first formally described in 1817 in the Essay on the Shaking Palsy by doctor James Parkinson, our knowledge and understanding of this disease have increased in all areas, from genetics, pathology and pathophysiology to diagnostics and treatment. It is a very complex heterogenic disease. This paper outlines new insights in all segments of Parkinson's disease.

KEY WORDS: Parkinson's disease, research, new insights

Uvod



Parkinsonova je bolest iza Alzheimerove bolesti druga najčešća kronična progresivna neurodegenerativna bolest. Nakon prvog opisa bolesti dr. Jamesa Parkinsona 1817. godine u eseju o „drhtavoj paralizi“ (*An Essay on the Shaking Palsy*) naše znanje i razumijevanje te bolesti povećali su se na svim poljima – od genetike, patologije, patofiziologije, dijagnostike i liječenja (1). Davno je okarakterizirana da nastaje samo zbog propadanja stanica tzv. crne tvari i nedostatka dopamina koji je bitan za kontrolu pokreta pa su kretanje sporije, te da poznati motorički simptomi nastaju kada propadne 50 – 70% tih stanica. Sada se zna da je Parkinsonova bolest heterogena, puno kompleksnija, s motoričkim i nemotoričkim simptomima, prodromalnom fazom, rizičnim faktorima, zahvaćenim širim neuroanatomskim područjem, različitim neurotransmiterima i nakupinama proteina, kao i mogućnostima liječenja te je samim time veći izazov u vođenju i svakodnevnoj praksi. Danas vidimo puno više „naličja“ ove bolesti nego što je to opisao dr. Parkinson premda je umnogome dobro prikazao njezine osnovne simptome. Iako se još ne zna uzrok bolesti i nema izlječenja, zahvaljujući dosadašnjim otkrićima i današnjim terapijskim mogućnostima, kvaliteta života znatno je poboljšana, a život s ovom bolesti produljen (2).

Epidemiologija

Procjenjuje se da Parkinsonova bolest oko 1,5% ljudi pogađa u dobi od 60 godina, a 3% u dobi od 80 i više godina. Zahvaća i mlađu dobnu skupinu, čak 10% slučajeva nastaje u

dobi mlađoj od 50 godina. Godišnja incidencija Parkinsonove bolesti jest od 5 do 35 na 100.000 pojedinaca, a globalna prevalencija iznosi 0,3% i raste s dobi. Zna se da i incidencija i prevalencija kod Parkinsonove bolesti rastu s dobi. Muškarci imaju 1,5 puta viši rizik od obolijevanja nego žene. Prosječna je dob pojavljivanja Parkinsonove bolesti 58 – 60 godina. Procjenjuje se da u svijetu ima od 7 do 10 milijuna oboljelih (3 – 6).

Etiologija/patologija/patofiziologija

Etiologija ove neurodegenerativne bolesti još nije poznata. Pretpostavlja se da je važan utjecaj različitih kombinacija genskih i okolišnih čimbenika. Osobe s pozitivnom anamnezom za Parkinsonovu bolest imaju dvaput viši rizik od razvoja bolesti. U posljednje vrijeme više se piše o češćim traumama glave kod bolesnika s Parkinsonovom bolesti nego kod ostale populacije. Čak se govori o četiri puta višem riziku od razvoja Parkinsonove bolesti kod ljudi koji su imali barem jednu traumu glave nego u onih koji ju nisu uopće imali. Rizik od bolesti još povisuju: dob, ruralna sredina, izloženost bunarskoj vodi, pesticidima, virusima, ozljedama glave, introvertiranost, stidljivost, pedantnost, opsesivnost i depresivnost, uporaba beta-blokatora, poljoprivredna zanimanja, a snižuju: svakodnevna fizička aktivnost, kava, čaj, uporaba nesteroidnih protuupalnih lijekova, uporaba blokatora Ca kanala i pušenje (7). Simptomi se razlikuju od osobe do osobe, kao i njihova pojavnost i brzina napredovanja. Zahvaljujući mapiranju gena za Parkinsonovu bolest, pokazalo se da je to različita skupina bolesti povezana sa

spektrom kliničkih i patoloških promjena. Popis mutacija koje uzrokuju monogeniski tip Parkinsonove bolesti stalno raste, kao i broj gena povezanih s kompleksnim fenotipom što uključuje parkinsonizam. Počevši od alfa-sinukleinskog gena (SNCA), koji je zadužen za protein alfa-sinuklein, preko najčešćih kinaza 2 bogatih ponavljanim slijedom leucina (engl. *Leucine-rich repeat kinase 2* – LRRK2) i gena parkina (PARK2) do mutacije **glukocerebrozidaze (GBA)** koja je znatan rizični faktor i kodira beta-glukocerebrozidazu, lizosomski enzim što je deficitaran u Gaucherovoj bolesti (8 – 10). Genski se oblici viđaju u malom postotku oboljelih od Parkinsonove bolesti u našoj svakodnevnoj praksi pa nisu dio rutinske dijagnostičke obrade (posebno ne u Hrvatskoj), a trebali bi biti, barem u bolesnika kod kojih postoji sumnja na mogući genski uzrok (pozitivna obiteljska anamneza, rani nastanak, specifična klinička obilježja na početku i sl.). Za sada gensko testiranje nema direktni utjecaj na terapiju, ali se možemo nadati tome u budućnosti (11, 12). Glavna patološka osobina Parkinsonove bolesti jest degeneracija dopaminergičkih neurona supstancije nigre, koja dovodi i do degeneracije strijatum i putamena. Smatra se da nedostatak dopamina dovodi do neravnoteže ekscitacijskih i inhibicijskih putova, kao i neurotransmitera. Citoplazmatska eozinofilna inkluzijska tjelešca, tzv. Lewyjeva tjelešca, koja se sastoje od proteina alfa-sinukleina, obilježje su propadanja dopaminergičkih stanica u Parkinsonovoj bolesti. Stoga ta bolest zajedno s multiplom sistemskom atrofijom i demencijom s Lewyjevim tjelešcima spada u skupinu bolesti nazvanu alfa-sinukleopatije. Nove spoznaje pokazuju da je patologija Parkinsonove bolesti kompleksnija te da je uz alfa-sinuklein i Lewyjeva tjelešca u određenoj mjeri prisutna i patologija Alzheimerove bolesti (beta-amiloidni plakovi i **neurofibrilarni** tau-proteinski snopci), što korelira s bržim nastankom demencije kod oboljelih od Parkinsonove bolesti (13, 14). Neke neuropatološke studije navode odsutnost Lewyjevih tjelešaca kod oboljelih od Parkinsonove bolesti koja je povezana s određenim mutacijama kao što su mutacije parkina i, u manjoj mjeri, LRRK2 (15 – 17). Ovakav nalaz navodi i na mogućnost drugih oblika nakupina alfa-sinukleina, što je potrebno dodatno istražiti.

Prema Braakovu istraživanju, nama dobro znani tipični motorički simptomi Parkinsonove bolesti pojavljuju se u trećem stupnju neuropatološke progresije bolesti kad se Lewyjeva tjelešca nalaze u supstanciji nigri i mezencefalonu i kad je više od 50% dopaminergičkih neurona izgubljeno. U prvom stupnju bolesti Lewyjeva se tjelešca nalaze u olfaktorom bulbusu i produženoj moždini, a u drugom u ponsu i dorzalnom dijelu produžene moždine. To je takozvana premotorička faza u kojoj se mogu javiti nemotorička obilježja Parkinsonove bolesti, u prvom redu smanjen osjet mirisa ili njegov potpuni gubitak, zatim smetnje spavanja, opstipacija,

depresija, anksioznost, bol (često rame i ruka na strani gdje će početi motorički simptomi). Ostala tri stupnja obuhvaćaju zahvaćanje korteksa Lewyjevim tjelešcima (18). Još je Braak sa svojim suradnicima pretpostavio da cijeli proces nastanka patologije Parkinsonove bolesti počinje periferno (spominje put preko nosa ili želuca) i širi se u središnji živčani sustav iz enteričkoga živčanog sustava preko sinapsa, odnosno transmisijom poput priona (18, 19). Potvrda te teorije vidi se kod pojave patologije Parkinsonove bolesti u transplantiranim embrionalnim mezencefaličkim neuronima u putamen (20, 21). Mnoga istraživanja u posljednje vrijeme obuhvaćaju proučavanje osi mozak – crijeva u oba smjera. Poznata su i proširena istraživanja da bolest možda nastaje u crijevima (enterički živčani sustav) potaknuta izlaganjem toksinima, bakterijama ili drugim patogenima (22) te se širi vagusnim živcem do produžene moždine transmisijom sa stanice na stanicu. Neke su studije na životinjama već pokazale postojanje navedenog puta širenja bolesti (23). Ta bi istraživanja mogla biti ključna ne samo za nove spoznaje nego i za moguće nove terapijske pristupe s obzirom na farmakološke i dijetetske intervencije.

Zahvaljujući mnogim istraživanjima i otkrivenim genskim oblicima Parkinsonove bolesti, više se zna o mogućim molekularnim patogenetskim mehanizmima i putovima koji su uključeni u neuropatologiju Parkinsonove bolesti kao što su: alfa-sinukleinska proteostaza, mitohondrijske funkcije, oksidacijski stres, homeostaze kalcija, aksonalni transport i neuroinflamacije (24) te će se daljnjim istraživanjima, nadamo se, naći još više terapijskih mogućnosti koje su personalizirane (genotipski specifične, tj. na ciljani uzročni protein ili mehanizam nastanka). Zanimljiv terapijski pristup uključuje i prije svega učinkovitu neuroprotekciju uporabom vlastitih mehanizama („endogena protekcija“).

Klinička slika i dijagnoza

Prema posljednjim dijagnostičkim kriterijima Međunarodnog društva za Parkinsonovu bolest i bolesti pokreta (MDS), za kliničku dijagnozu Parkinsonove bolesti, osim bradikineze (teškoća započinjanja kretanja, usporenost i osiromašenost u njezinu izvođenju, smanjenje amplitude ili brzine (progresivna hesitacija i zaustavljanje) pri ponavljanju pokreta), bolesnik mora imati i barem jedan od ovih kriterija: tremor u mirovanju (često unilateralan, poput brojenja novca frekvencije od 4 do 6 Hz), povišen tonus prema tipu rigora pri izvođenju pasivnih kretanja (zajedno s tremorom daje fenomen zupčanika). Potporni kriteriji za dijagnozu jesu dodatna dva ili više od ovih: dobar odgovor na levodopu, prisutnost klasičnog tremora u mirovanju, prisutnost diskinezija uzrokovanih levodopom, slabljenje mirisa ili srčana denervacija na MIBG (metaiodobenzilguanidinska scintigrafija) (25). Dodatna obilježja koja često vidimo jesu: hipo-

mimija (lice poput maske, smanjeno treptanje), blokiranje kretanja (*freezing*), nagla nemogućnost kretanja, redukcija sukretnja pri hodu i brzih alternativnih pokreta, hipofonija (smanjeni volumen i modulacija glasa), mikrografija (sitni rukopis), teškoće započinjanja hoda, seboreja na tjemenu, pognut stav, gubitak posturalnih refleksa, hod sitnim koracima. Nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti, koji nastaju godinama prije motoričkih simptoma, tijekom bolesti prevladavaju i narušavaju kvalitetu života više od motoričkih, djeluju na progresiju onesposobljenosti te hospitalizacije. To su uglavnom: smetnje mirisa, anksioznost, depresija (u oko 50%) bolesnika, smetnje spavanja, konstipacija (prvih pet simptoma spada u prodromalnu fazu bolesti), bol, urinarne smetnje (70%), erektilna disfunkcija, demencija (83% bolesnika), autonomne disfunkcije (sijaloreja, pojačano znojenje glave i vrata...), halucinacije (74%), gastrointestinalne smetnje (40%), umor (26, 27).

Kako bismo našli osobe sa što višim rizikom i u prodromalnoj fazi Parkinsonove bolesti, kada liječenje i ispitivanje potencijalnih neuroprotektivnih sredstava imaju smisla, MDS je donio dijagnostičke kriterije za tu fazu Parkinsonove bolesti (28). Traže se i najbolji potencijalni biomarkeri: klinički, slikovni, patološki, biokemijski i genski (29).

Kod tipičnog pacijenta simptomi počinju na jednoj strani tijela (asimetrično), a ta je asimetričnost uvijek prisutna. S progresijom Parkinsonove bolesti pogoršavaju se gore navedeni motorički simptomi koji se mogu liječiti simptomatskom terapijom. Nažalost, uz skupinu već spomenutih onesposobljavajućih nemotoričkih simptoma javlja se i dio motoričkih simptoma koji slabo odgovaraju na postojeću simptomatsku terapiju. Najčešće su to: posturalna neravnoteža, blokiranje hoda, padovi, disfagija, problemi govora. U toj kasnoj fazi bolesti pojačane su onesposobljenost i potreba za prijemom u bolnicu i domove. To je i faza znatno povišenog mortaliteta (30). S obzirom na vrijeme otprije nešto više od 200 godina kada se znalo za tipičnu sliku Parkinsonove bolesti (pretežno motoričku), zahvaljujući novim otkrićima i liječenjima, vidamo nove slike i lica te bolesti. Osim onih nemotoričkih, javljaju se i simptomi kod bolesnika liječenih dopaminskim agonistima s poremećajem kontrole impulsa, zatim kod bolesnika liječenih levodopom s diskinezijama i motoričkim fluktuacijama te simptomatologija nakon dubinske mozgovne stimulacije (DBS), kontinuirane primjene intestinalnoga gela koji sadržava levodopu i karbidopu (tzv. duodopna pumpa) i apomorfina. Sada znamo i za nova hitna stanja kod Parkinsonove bolesti poput malignoga neuroleptičkog sindroma, hiperpireksije – diskinezijskog sindroma, malignog sindroma nakon prestanka DBS-a, sindroma nakon prekida dopaminskih agonista, kao i različitih komplikacija nakon ugradbe uređaja pri invazivnim metodama liječenja.

Ako izostane tipična klinička slika, potrebno je uzeti u obzir mogućnost tzv. atipičnog parkinsonizma, odnosno skupine bolesti koje se također manifestiraju bradikinezijom i rigorom, ali su njihov uzrok, kao i klinički tijek, različiti od Parkinsonove bolesti te nalažu drugačiji dijagnostički i terapijski postupak. Radi praćenja napredovanja PB-a, u kliničkoj je praksi uvriježena upotreba bodovnih ljestvica (*Hoehn and Yahr, Unified Parkinson's Disease Rating Scale* – UPDRS ili skala nemotoričkih simptoma – NMSS). Dijagnoza se i dalje najčešće postavlja klinički, prema gore navedenim kliničkim kriterijima. Levodopni test nije uvijek pouzdan zbog dosta lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza. Kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR) mozga obično su uredne i služe za isključivanje ostalih parkinsonizama. Postupak difuzijski mjereno MR snimanja (engl. *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging* – DWI ili DW-MRI) koristan je za razlikovanje drugih oblika parkinsonizma (multipla sistem-ska atrofija) od Parkinsonove bolesti, kao i za razlikovanje multiple sistem-ske atrofije od progresivne supranuklearne paralize. Transkranijalni dopler u posljednje se vrijeme pokazao korisnim u otkrivanju karakteristične hiperehogenosti supstancije nigre u ranoj fazi Parkinsonove bolesti. DaT snimanje (tzv. DaTscan) s radionuklidom (joflupan-23) rabi se za podupiranje dijagnoze i razlikovanje od esencijalnog tremora, funkcionalnog poremećaja, vaskularnog parkinsonizma ili distoničkog tremora. Dok je u bolesnika s Parkinsonovom bolesti smanjena količina dopaminskih presinaptičkih nosača, kod ostalih je taj nalaz uredan. Zna se da rezultat pretrage korelira s progresijom Parkinsonove bolesti. Scintigrafija MIBG-om pokazuje, kao što je prije navedeno, srčanu simpatičku denervaciju. Pozitronska emisijska tomografija fluorodopom osjetljiva je, ali skupa i teško dostupna metoda, koja već u presimptomatskoj fazi može pokazati smanjenu dopaminergičku aktivnost u bazalnim ganglijima (24, 30).

Terapija

Zahvaljujući današnjim terapijskim mogućnostima i njihovom razvoju, Parkinsonova bolest više se ne smatra fatalnom bolesti, jer su znatno unaprijeđene kvaliteta, a i duljina života tih bolesnika. Duljina života gotovo je jednaka onoj u zdrave populacije, a i kvaliteta života bolja je nego što je bila prije pojave antiparkinsonika (30). U početku se bolest liječi jednim lijekom (monoterapija), a kako napreduje, uvode se i lijekovi iz drugih skupina antiparkinsonika (politerapija) koji se pažljivo titriraju. S vremenom se kod nekih bolesnika simptomi bolesti u uznapredovaloj fazi ne mogu dovoljno kontrolirati unatoč davanju odgovarajućih doza lijekova iz više skupina i tada treba razmišljati o invazivnom liječenju Parkinsonove bolesti dubinskom mozgovnom stimulacijom

(engl. *Deep brain stimulation* – DBS), duodopnom pumpom (intestinalni gel koji sadržava levodopu i karbidopu), apomorfinskom pumpom i injekcijom. Budući da se ne zna ni uzrok, a ni uzročni lijek nažalost ne postoji, terapija je usmjerena na što bolju kontrolu simptoma i kvalitetu života. Lijekovi različitim mehanizmima nastoje održati ravnotežu dopamina. Na raspolaganju su: levodopa kao prekursor dopamina (radi sprječavanja razgradnje na periferiji i mučnine kao moguće komplikacije, daje se u kombinaciji s inhibitorima enzima dekarboksilaze (karbidopa, benzerazid)) koja prolazi krvno-moždanu barijeru i ulazi u bazalne ganglije gdje se dekarboksilira u dopamin. I dalje je zlatni standard u liječenju Parkinsonove bolesti. Od glavnih nuspojava izdvajamo: noćne more, ortostatsku hipotenziju, halucinacije i delirij, a s dugotrajnim uzimanjem javljaju se i motoričke fluktuacije, skraćanje djelovanja pojedinačne doze (fenomen *wearing off*), diskinezije, nagli takozvani *on-off* fenomeni (koji su u biti nagla promjena stanja od potpuno stabiliziranoga što se simptomatologije tiče (*on*) do potpune prevage dramatičnih simptoma (*off* stanje), pri čemu *off* fenomeni često uopće ne reagiraju na dozu lijeka), odgođeni nastanak pozitivne kliničke reakcije nakon doze lijeka ili rana jutarnja zakočenost.

Pri uznapređovaloj bolesti može se iskoristiti kontinuirana stimulacija dopaminergičkih receptora intraduodenalnom duodopnom pumpom kroz perkutanu endoskopsku gastrostomu, koja je, prema dosadašnjim studijama, učinkovita u kontroli motoričkih fluktuacija i diskinezija u toj fazi (31). Na raspolaganju su i agonisti dopamina koji se izravno vežu na postsinaptičke dopaminske receptore i tako ih stimuliraju te time zaobilaze degenerirane presinaptičke nigrostrijalne neurone. Korisni su i u ranoj i u kasnoj fazi bolesti i kao monoterapija i kao dodatna terapija. Čak se pokazalo da mogu imati i antidepresivni učinak i povoljan učinak na smetnje spavanja. Od nuspojava, osim mučnine, posturalne hipotenzije i halucinacija, napominjemo somnolenciju, naglo usnivanje, kompulzivno kockanje, kupovanje, uzimanje hrane, hiperseksualnost i ostale simptome iz poremećaja kontrole impulsa. Apomorfin kao sljedeća terapijska opcija danas se rabi s pomoću crpke, a i injekcija, te ima rezultate i u smanjenju motoričkih fluktuacija i diskinezija (32). Usto su prisutni: inhibitori enzima katekol-O-metiltransferaze (COMT), koji inhibiraju razgradnju dopamina i korisni su kao dodatak levodopi jer povećavaju njezinu bioraspoloživost, zatim selektivni inhibitori enzima monoaminooksidaze B (MAO-B) što inhibiraju razgradnju dopamina i tako mu povećavaju raspoloživost u strijatumu (prema dosadašnjim studijama, povećavaju motoričku i svakodnevnu aktivnost, smanjuju potrebu za levodopom) i amantadin (gabaergik) koji može pojačati dopaminergičku aktivnost povećanjem otpuštanja dopamina s presinaptičkih nasta-

vaka. (Pokazalo se da u ranoj fazi bolesti povoljno djeluje na tremor, a u kasnoj fazi smanjuje diskinezije izazvane levodopom). Od nuspojava amantadina izdvajamo edeme nogu i smetenost. Tu su i antikolinergici koji blokiraju djelovanje acetilkolina. Oni se katkad mogu rabiti kao dodatak levodopi pri kontroli tremora i distonije. Nuspojave antikolinergika jesu suhoća usta, retencija urina, opstipacija, smetnje vida, smetenost i delirij. Atipični neuroleptici daju se za liječenje halucinacija i drugih psihotičnih manifestacija jer manje pogoršavaju simptome Parkinsonove bolesti nego drugi antipsihotici (24).

Za neurokirurško liječenje odlučujemo se u uznapređovaloj fazi ako su simptomi (*wearing off*, fluktuacije, epizode ekstremne usporenosti, zakočenosti i tremora ili diskinezije) otporni na medikamentni tretman. Najčešće su se rabile palidotomija, stvaranje male lezije u području mozga zvanom *globus pallidus*, te talamotomija. No s vremenom se razvila potreba za novom tehnikom minimalno invazivne neurokirurgije, odnosno dubokom moždanom stimulacijom (*Deep brain stimulation* – DBS). U toj se metodi rabi visokofrekventna električna stimulacija koja je zamijenila sve dosadašnje neurokirurške metode.

Navedene invazivne metode nisu indicirane kod svih pacijenata, nego se na osnovi striktnih kriterija ocjenjuje njihova moguća korist. Važan je ispravan odabir kandidata koji je inače dobra općega zdravstvenog stanja i bez aktualnih psihičkih problema, s dobrom emocionalnom potporom i realnim očekivanjima. Pokazalo se da duboka mozgovna stimulacija smanjuje diskinezije za 69,1%, trajanje *off* perioda za 68,2% i popravlja kvalitetu života za oko 40%. Od nuspojava opisani su moždana krvarenja kod 3,9% bolesnika, psihičke smetnje (halucinacija, kognitivna disfunkcija i hipomanija u 4 – 15%, suicidalno ponašanje u 0,5 – 2%, depresija u 1,5 – 25%) te infekcije u oko 1,6% bolesnika. Unatoč navedenima mogućim nuspojavama DBS je reverzibilna, prilagodljiva i sigurna metoda koja se kontrolira programiranjem stimulacije, što omogućava individualan pristup (33 – 37). Stimulacija se izvodi u području talamusa, supotalamičke jezgre i *globusa pallidusa*, ovisno o dominantnim simptomima.

U invazivnom pristupu liječenju bitno je dobiti informacije o svim mogućim metodama invazivnog liječenja i zajedno s odabranim liječnikom za bolesti pokreta i s obitelji vidjeti koja je od tih metoda najbolja za bolesnika, a i kojoj je on najskloniji. Jedna od novijih metoda liječenja neinvazivnom funkcionalnom neurokirurgijom jest i transkranijalnim MR-om vođeni fokusirani ultrazvuk, posebno kod bolesnika s izraženim tremorom (38). Ne smije se zanemariti ni fizikalna terapija koja pomaže u poboljšanju fizičke aktivnosti, a time i tjelesnog i duševnog stanja. Preporučuje se individualna fizikalna terapija ovisno o težini onesposobljenosti i simptoma,

koja se svakodnevnim aktivnostima i vježbama suprotstavlja simptomima bolesti, popravljajući pokretljivost i ravnotežu te sprječava padove. Svakako je bitna i radna terapija koja poboljšava neovisnost, povjerenje, pokretljivost i samopomoć. Postoje pokazatelji da intenzivna fizička aktivnost usporava napredovanje bolesti, a i pomaže psihofizičkom stanju bolesnika (39). Može se odabrati bilo koja fizička aktivnost kao što su boks, ples, plivanje, trčanje, hodanje, fizikalna terapija, joga, *tai chi*, biciklizam, planinarenje, tenis itd. Potrebna je i govorna terapija. Pri liječenju se eksperimentalno rabe i transplantacija matičnih stanica (nadomještanje dopamina u mozgu), neurotropni faktori, genska terapija te aktivna i pasivna imunizacijska terapija (24).

Briga o bolesniku s PB-om iziskuje multidisciplinarni pristup. Osim obitelji, prijatelja i kolega, pomoć u toj skrbi tre-

baju pružiti liječnik obiteljske medicine, neurolog, fizijatar, fizioterapeut, psihijatar, medicinske sestre, ali i farmaceut, logoped, psiholog, nutricionist, socijalni radnik... Dobra suradnja s timom zdravstvenih djelatnika pridonijet će boljoj edukaciji o kontroli simptoma i liječenju bolesti, a samim time pomoći i potporu bolesniku.

Zaključak

Parkinsonova bolest vrlo je kompleksna u patogenezi, kliničkoj slici i liječenju prema novim spoznajama. Potrebna su nova istraživanja radi pronalaska dobrih biomarkera, otkrivanja bolesti u prodromalnoj fazi kako bismo razvili neuroprotektivnu i individualiziranu terapiju te dali novo lice izlječive Parkinsonove bolesti bez minimalne onesposobljenosti ili s njom i dobrom kvalitetom života.

LITERATURA

1. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London, England: Sherwood, Neely and Jones; 1817.
2. Lix LM, Hobson DE, Azimae M, Leslie WD, Burchill C, Hobson S. Socioeconomic variations in the prevalence and incidence of Parkinson's disease: a population-based analysis. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:335–40. DOI: 10.1136/jech.2008.084954.
3. Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:19–31. DOI: 10.1002/mds.10305.
4. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Incidence and pathology of synucleinopathies and tauopathies related to parkinsonism. *JAMA Neurol* 2013;70:859–66. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.114.
5. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003;157:1015–22.
6. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014;29:1583–90. DOI: 10.1002/mds.25945.
7. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L i sur. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012;72:893–901. DOI: 10.1002/ana.23687.
8. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E i sur. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045–7.
9. Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev* 2011;91:1161–218. DOI: 10.1152/physrev.00022.2010.
10. Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol* 2012;11:986–98. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70190-4.
11. Cilia R, Tunesi S, Marotta G i sur. Survival and dementia in GBA-associated Parkinson's disease: the mutation matters. *Ann Neurol* 2016;80:662–73. DOI: 10.1002/ana.24777.
12. Liu G, Boot B, Locascio JJ i sur. Specifically neuropathic Gaucher's mutations accelerate cognitive decline in Parkinson's. *Ann Neurol* 2016;80:674–85. DOI: 10.1002/ana.24781.
13. Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS i sur. Lewy- and Alzheimer type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain* 2011;134:1493–505. DOI: 10.1093/brain/awr031.
14. Irwin DJ, Lee VM-Y, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:626–36. DOI: 10.1038/nrn3549.
15. Doherty KM, Silveira-Moriyama L, Parkkinen L i sur. Parkinson disease: a clinicopathologic entity? *JAMA Neurol* 2013;70:571–9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.172.
16. Pouloupoulos M, Levy OA, Alcalay RN. The neuropathology of genetic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:831–42. DOI: 10.1002/mds.24962.
17. Kalia LV, Lang AE, Hazrati LN i sur. Clinical correlations with Lewy body pathology in LRRK2-related Parkinson's disease. *JAMA Neurol* 2015;72:100–5. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.2704.
18. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197–211.
19. Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M i sur. Prion-like spreading of pathological α -synuclein in brain. *Brain* 2013;136:1128–38. DOI: 10.1093/brain/awt037.
20. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 2008;14:504–6. DOI: 10.1038/nm1747.

21. Li JY, Englund E, Holton JL i sur. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med* 2008;14:501–3. DOI: 10.1038/nm1746.
22. Perez-Pardo P, Kliest T, Dodiya HB i sur. The gut-brain axis in Parkinson's disease: possibilities for food-based therapies. *Eur J Pharmacol* 2017;817:86–95. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.05.042.
23. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L i sur. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol* 2014;128:805–20. DOI: 10.1007/s00401-014-1343-6.
24. Poewe W, Seppi K, Tanner CM i sur. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13.
25. Postuma RB, Berg D, Stern M i sur. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591–601. DOI: 10.1002/mds.26424.
26. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464–74. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70068-7.
27. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR; NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:399–406. DOI: 10.1002/mds.23462.
28. Berg D, Postuma RB, Adler CH i sur. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1600–11. DOI: 10.1002/mds.26431.
29. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015;386:896–912. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
30. Coelho M, Ferreira JJ. Late-stage Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2012;8:435–42. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.126.
31. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P i sur.; LCIG Horizon Study Group. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014;13:141–9. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70293-X.
32. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A i sur. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord* 2005;20:151–7. DOI: 10.1002/mds.20276.
33. Lotia M, Jankovic J. New and emerging medical therapies in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:895–9. DOI: 10.1517/14656566.2016.1149163.
34. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J, Serrano-Pérez P, Panetta J, Hilarion P. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol* 2014;261:2051–60. DOI: 10.1007/s00415-014-7254-6.
35. Follett KA, Weaver FM, Stern M i sur. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077–91. DOI: 10.1056/NEJMoa0907083.
36. Rizzone MG, Fasano A, Daniele A i sur. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:376–81.
37. Fasano A, Lozano AM. Deep brain stimulation for movement disorders: 2015 and beyond. *Curr Opin Neurol* 2015;28:423–36. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.012.
38. Schlesinger I, Sinai A, Zaaroor M. MRI-Guided Focused Ultrasound in Parkinson's Disease: A Review. *Park Dis* 2017;2017:8124624. DOI: 10.1155/2017/8124624.
39. Ahlskog JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology* 2011;77:288–94. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318225ab66.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. prim. dr. sc. Vladimira Vuletić, dr. med.,
specijalist neurolog, FEAN
Klinika za neurologiju, KBC Rijeka, Rijeka
e-mail: vladimira.vuletic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

25. 7. 2018./July 25, 2018

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

31. 7. 2018./July 31, 2018

